



# 遺伝的多様性に基づく慢性気道疾患の制御 難治性病態の解明と薬理遺伝学

著者	檜澤 伸之
発行年	2012
その他のタイトル	Study on the pathogenesis of asthma and COPD : genetic heterogeneity and pharmacogenetics
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2241/118474">http://hdl.handle.net/2241/118474</a>

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 25 日現在

機関番号：12102  
 研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2009 ～ 2011  
 課題番号：21390254  
 研究課題名（和文） 遺伝的多様性に基づく慢性気道疾患の制御  
 —難治性病態の解明と薬理遺伝学—  
 研究課題名（英文） Study on the pathogenesis of asthma and COPD  
 -genetic heterogeneity and pharmacogenetics-  
 研究代表者 檜澤 伸之（HIZAWA NOBUYUKI）  
 筑波大学・医学医療系・教授  
 研究者番号：00301896

研究成果の概要（和文）：難治性喘息はきわめて多様な病態を反映した症候群である。特に中高年に発症してくる喘息には、アトピーの関与が少ない、末梢気道病変が優位である、治療によっても気流閉塞が正常にまで戻らない、などの慢性閉塞性肺疾患（COPD）の病態と共通した特徴を有している。健康人成人コホートをを用いて、特に呼吸機能の低下という視点から難治性喘息の分子病態の解明を試みた。アレルゲン、タバコ煙やウイルス感染などの外因に対する肺のストレス応答を制御する TSLP と Nrf2 の遺伝子多型が健康人の呼吸機能及び呼吸機能の経年的な変化と有意に関連し、気道でのこれらストレス応答遺伝子の過剰産生は喘息や COPD の発症リスクと関連している可能性がある。Nrf2 の遺伝的な影響は喫煙者において顕著に認められた。薬理遺伝学的な検討では吸入ステロイド使用下の日本人中等症喘息患者において、サルメテロールまたはモンテルカスト追加による PEF の変化量の違いには個人差が存在したが、Arg16Gly 遺伝子型による影響はなかった。

研究成果の概要（英文）：Severe asthma is a heterogeneous condition. In older patients, asthma-COPD overlap syndrome becomes more prevalent as patients become less atopic and their airflow obstruction become less reversible. Airflow obstruction (FEV1) and annual FEV1 decline were associated with TSLP and Nrf2, respectively, in healthy adults without evident pulmonary diseases. Both genes, which function as sensors of outside world, are potential markers of an increased susceptibility to obstructive lung disease such as asthma and COPD. In a study of pharmacogenetics, asthma patients had variable responses to a combination treatment of inhaled corticosteroid with salmeterol or with montelukast, but ADRB2 genotype had no influence on these variable responses.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2009 年度	9,500,000	2,850,000	12,350,000
2010 年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総 計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：呼吸器内科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：喘息・COPD・感受性遺伝子・テラーメイド・呼吸機能

### 1. 研究開始当初の背景

喘息や気道過敏性に関連する遺伝因子と IgE 反応性に関連する遺伝因子とは必ずしも一致せず、喘息病態は I 型アレルギーやアレルギー性炎症のみでは説明できない疾患である。一方、特定の機能的な遺伝子変異 (CCL5、IL17F など) が喘息と COPD の両疾患に、共通のリスクファクターとして関与している。従って、分子遺伝学的視点からは、喘息と COPD とはいずれも種々の外来因子 (アレルゲン、喫煙、大気汚染、ウイルスなど) に肺組織が過剰に反応する病態、すなわち傷害やストレスに対する気道組織の感受性が亢進し、結果として慢性炎症やリモデリングが起こり易い遺伝的体質に立脚した症候群と考えることが可能である。

### 2. 研究の目的

難治性の気道疾患という観点から喘息と COPD を捉え、特に遺伝学的なアプローチにより、慢性気道疾患の多様な分子病態を理解することで喘息の難治性病態の解明、有効な治療法・予防法の開発、さらには薬剤反応性に関連する遺伝子を同定し、テーラーメイド医療の実現に向けた基盤形成を行う。

### 3. 研究の方法

2008 年 6 月から 2009 年 5 月までの一年間に、健康診断の目的で筑波メディカルセンターを受診した成人で、本研究の内容に同意した 1505 名。すべての対象者に詳細な問診、胸部 X 線写真、呼吸機能検査、血液検査を実施した。喘息、COPD、陳旧性肺結核や間質性肺疾患などの呼吸器疾患患者を除いた、呼吸機能が正常の対象者 (1369 名) について、一秒量が 80%未満の群 (217 名) と正常群との臨床的特徴の違いを比較検討した。過去の我々の検討で気管支喘息発症との有意な関連が認められた 3 つの一塩基多型 (SNP: rs3806933、rs2289276、rs2289278) に着目し、TSLP 遺伝子がこれらの健常人における気流閉塞に与える影響について検討した。さらに、少なくとも 4 年以上、且つ少なくとも 4 回以上の呼吸機能検査を実施していた 917 名については経年的な一秒量の低下を測定した。Nrf2 はタバコ煙やウイルス感染に対する肺の抗酸化ストレス応答を制御するマスター遺伝子であり、Nrf2 遺伝子多型が呼吸機能の経年的な変化に与える遺伝的影響についても検討した。また、Nrf2 ノックアウトマウスを用いた検討によって、喫煙やウイルス感染に対する防御機構における Nrf2 遺伝子の重要性を検討した。

喘息患者において Arg16Gly 多型がサルメテロールとモンテルカストの効果の違いに及

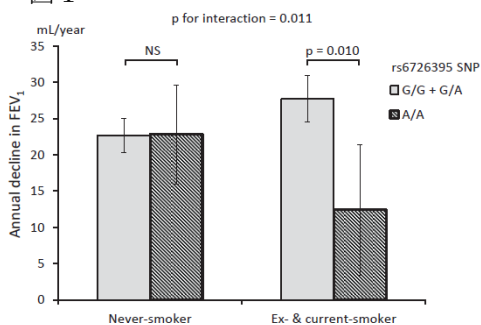
ぼす遺伝的影響を検討するために、無作為クロスオーバー比較試験を実施した。吸入ステロイド (ICS) 使用中の喘息患者 (80 名) に対し、サルメテロール追加先行群またはモンテルカスト追加先行群に無作為に割り付け、それぞれ 16 週間の治療によるピークフロー値 (PEF) の変化を測定した。Arg/Arg 群と Gly/Gly 群における両薬剤に対する PEF 変化量の差を主要評価項目とした。

### 4. 研究成果

明らかな呼吸器疾患を有さない成人健常人において、一秒量が 80%未満のものでは、80%以上の者と比べて男性が多い、喫煙者が多い (喫煙者の割合: 51.2% vs. 34.1%)、喫煙指数が高い、血清総 IgE 値が高い、経年的な一秒量の低下が大きい (32.3ml/year vs. 20.8ml/year)、といった特徴が認められた。この群で認められた経年的な一秒量低下の増加は喫煙の有無にかかわらず認められた。さらに TSLP の転写活性の亢進と関連し、過去の検討で喘息発症との関連が認められた機能的な SNP は、今回対象とした健常人の一秒量の低下と有意に関連した。一方、この SNP は経年的な一秒量の低下とは関連していなかった。一方、Nrf2 遺伝子における 4 個の Tag SNP (rs2001350, rs6726395, rs1962142, rs2364722) と一か所の機能的 SNP (rs6721961) についての検討では、経年的な一秒量の変化が rs6726395G>A における遺伝子型と有意に関連した (GG; 26.2ml/year, GA; 22.3ml/year, AA; 20.8ml/year,  $p=0.0032$ )。特にこの遺伝的な影響は喫煙者において顕著であり、対立遺伝子 A をホモで有する場合には喫煙による経年的な変化が有意に抑制されていた (喫煙と Nrf2 遺伝子との交互作用、 $p=0.01$ ) (図 1)。さらに Nrf2 遺伝子をノックアウトしたマウス (C57BL/6) では喫煙やウイルス感染の負荷によって特に肺胞マクロファージにおける NF- $\kappa$ B の発現が亢進し、TNF- $\alpha$  や KC といった炎症性メディエーターの産生が亢進していた。結果として気道における MUC5AC の発現が亢進し、生存率にも有意な影響が認められた。健常人における一秒量の低下は、喫煙の有無にかかわらず呼吸機能の経年的な悪化と関連しており、喘息や COPD のリスクを有する人を早期に同定するために有用なマーカーとなりうる。アレルゲンや喫煙などの種々の外因に対する気道での TSLP の過剰産生は、肺の成長に影響を与え、成人してからの気流閉塞、さらには喘息や COPD の発症リスクと関連している可能性がある。Nrf2 遺伝子は特に喫煙者において、健常人における一秒量の低下と関連しており、喘息や COPD のリスクを有する人を早期に同定するために有用なマ

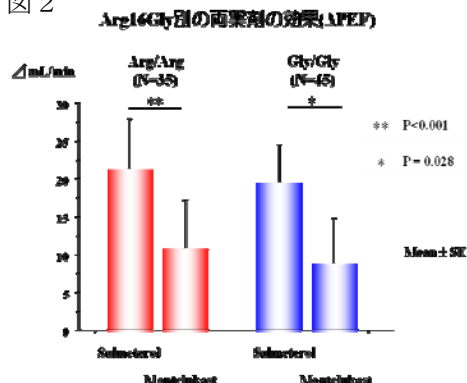
一カとなりうる。

図 1



薬理遺伝学的な検討では、Arg/Arg 群(N=35)では PEF 変化量(ml)の差[Sa-Mo]は平均値16(SD 50)、Gly/Gly 群(N=45)では 16 (41)であり、遺伝子群間で有意差を認めなかった。ICS 使用下の日本人中等症喘息患者において、サルメテロールとモンテルカスト追加による PEF の変化量の違いには個人差が存在したが、Arg16Gly 遺伝子型による影響はなかった(図 2)。

図 2



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 39 件)

- 1) Hirota T, Sakamoto T, Hizawa N, Tamari M. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. Nat Genet. 2011; 43(9):893-6 (査読あり)
- 2) Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. An interaction between Nrf2 polymorphisms and smoking status affects annual decline in FEV1: a longitudinal retrospective cohort study. BMC Med Genet. 2011;12:97.
- 3) Variants of C-C motif chemokine 22 (CCL22) are associated with

susceptibility to atopic dermatitis: case-control studies. Hirota T, Saeki H, Tomita K, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Noguchi E, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M. PLoS One. 2011;6(11):e26987 (査読あり)

4) Masuko H, Sakamoto T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. Lower FEV1 in non-COPD, nonasthmatic subjects: association with smoking, annual decline in FEV1, total IgE levels, and TSLP genotypes. Int J Chron Obstruct Pulm Dis. 2011;6:181-9 (査読あり)

5) Yageta Y, Ishii Y, Takeuchi K, Yamamoto M, Hizawa N. Role of Nrf2 in host defense against influenza virus in cigarette smoke-exposed mice. J Virol. 2011; 85(10): 4679-90 (査読あり)

6) Harada M, Hirota T, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M. Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 2011; 44(6):787-93 (査読あり)

7) Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Kohno Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K. PLoS Genet. 2011 Jul; 7(7):e1002170 (査読あり)

8) Beta2-adrenergic receptor polymorphisms as a determinant of preferential bronchodilator responses to  $\beta$ 2-agonist and anticholinergic agents in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. Konno S, Makita H, Hasegawa M, Nasuhara Y, Nagai K, Betsuyaku T, Hizawa N, Nishimura M. Pharmacogenet Genomics. 2011; 21(11): 687-93 (査読あり)

9) 檜澤伸之 私の処方 気管支喘息へのICS/LABA 配合剤 Modern Physician 31(4) p499, 2011

10) 檜澤伸之 総説 喘息・COPD 感受性遺伝子 呼吸 30(4):p319-323, 2011

11) 増子裕典、檜澤伸之 特集 気管支喘息の病態、診断と治療;最近の進歩 喘息関連遺伝子 救急医学 35: 520-523, 2011

- 12) 檜澤伸之 特集 喘息診療の進歩 喘息と遺伝子 日医雑誌 140(3): 516, 2011
- 13) 檜澤伸之 喘息治療の進歩 ドクターサロン 55(7): 66-69, 2011
- 14) 檜澤伸之 診療の秘訣 高齢者喘息とCOPDとの鑑別 Modern Physician 31(7): 888, 2011
- 15) 檜澤伸之 気管支喘息の難治化の遺伝的素因を探る 抗体治療時代の気管支喘息治療の新たなストラテジー 編集大田健 pp73-76, 2011
- 16) 檜澤伸之 特集 アトピー性疾患のゲノム研究 アップデート 成人気管支喘息のゲノム解析の現況 アレルギー・免疫 18 (9): 32-36, 2011
- 17) 坂本透、檜澤伸之 COPD 疾患感受性遺伝子 特集: COPD II. COPD 発症の病因・危険因子 日本臨床 2011, 69 (10): 1758-1762
- 18) 檜澤伸之 最新の喘息治療薬一使い方のコツ b2 刺激薬-FDA 勧告を踏まえて 医学の歩み 2011, 239(4): 263-265
- 19) Hattori T, Konno S, Takahashi A, Isada A, Shigemura M, Matsuno K, Shimizu C, Hizawa N, Yamaguchi E, Nishimura M. The role of atopy in the clinical course of pulmonary sarcoidosis in the Japanese population. Allergy Asthma Proc. 2010; 31(3):238-43 (査読あり)
- 20) Kiwamoto T, Ishii Y, Morishima Y, Yoh K, Kikuchi N, Haraguchi N, Masuko H, Kawaguchi M, Nomura A, Sakamoto T, Takahashi S, Hizawa N. Blockade of cysteinyl leukotriene-1 receptors suppresses airway remodelling in mice overexpressing GATA-3. Clin Exp Allergy 2011; 41(1):116-28 (査読あり)
- 21) Kawaguchi M, Fujita J, Kokubu F, Ohara G, Huang SK, Matsukura S, Ishii Y, Adachi M, Satoh H, Hizawa N. Induction of insulin-like growth factor-I by interleukin-17F in bronchial epithelial cells. Clin Exp Allergy 2010; 40 (7):1036-43 (査読あり)
- 22) Osawa R, Konno S, Akiyama M, Nemoto-Hasebe I, Nomura T, Nomura Y, Abe R, Sandilands A, McLean WH, Hizawa N, Nishimura M, Shimizu H. Japanese-Specific Filaggrin Gene Mutations in Japanese Patients Suffering from Atopic Eczema and Asthma. J Invest Dermatol. 2010; 130(12):2834-6 (査読あり)
- 23) Hattori T, Konno S, Takahashi A, Isada A, Shimizu K, Shimizu K, Taniguchi N, Gao P, Yamaguchi E, Hizawa N, Huang SK, Nishimura M. Genetic variants in mannose receptor gene (MRC1) confer susceptibility to increased risk of sarcoidosis. BMC Med Genet. 2010;11:151 (査読あり)
- 24) 檜澤伸之 喘息と COPD の類似点と相違点: 遺伝子異常から 呼吸器内科, 18(3), 202-205, 2010
- 25) 檜澤伸之 b2 刺激薬の薬理遺伝学 アレルギー・免疫 17 (10), 52-56, 2010
- 26) 藤田純一、川口未央、檜澤伸之. 気管支喘息における IL-17F、IL-33 臨床免疫・アレルギー科, 54(3):368-372, 2010
- 27) 檜澤伸之 喘息/COPD 最近の話題 b2 刺激薬の薬理遺伝学 International Review of Asthma & COPD, 12(4): 33-37, 2010
- 28) 高橋歩, 今野哲, 赤澤晃, 檜澤伸之, 西村正治 気管支喘息及び鼻炎における血清総 IgE 値及び末梢血好酸球数の検討 アレルギー 59 巻 5 号 Page536-544(2010.05) (査読あり)
- 29) 大江真司, 岸不盡彌, 檜澤伸之 アストグラフを用いた 2 相性気道反応の検出 北海道医学雑誌 85 巻 2 号 Page97-103(2010.03) (査読あり)
- 30) Isada A, Konno S, Hizawa N, Tamari M, Hirota T, Harada M, Maeda Y, Hattori T, Takahashi A, Nishimura M. A functional polymorphism (-603A>G) in the tissue factor gene promoter is associated with adult-onset asthma. J Hum Genet. 2010; 55(3):167-74 (査読あり)
- 31) Hizawa N. Genetic Backgrounds of Asthma and COPD. Allergol Int. 2009; 58(3):307-314 (査読あり)
- 32) Hizawa N. Beta-2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma. J Clin Pharm Ther. 2009;34(6):631-43 (査読あり)
- 33) Konno S, Takahashi D, Hizawa N, Hattori T, Takahashi A, Isada A, Maeda Y, Huang SK, and Nishimura M. Genetic Impacts of a Butyrophilin-like 2 (BTNL-2) Gene Variation on Specific IgE Responsiveness to D. farinae (Der f) in Japanese. Allergol Int 2009; 58:29-35 (査読あり)
- 34) Kawaguchi M, Fujita J, Kokubu F, Huang SK, Homma T, Matsukura S, Adachi M, Hizawa N. IL-17F-induced IL-11 release in bronchial epithelial cells via MSK1-CREB pathway. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2009; 296(5):L804-10 (査読あり)
- 35) Takahashi A, Kurokawa M, Konno S, Ito K, Kon S, Ashino S, Nishimura T, Uede T, Hizawa N, Huang SK, Nishimura M. Osteopontin is involved in migration of eosinophils in asthma. Clin Exp Allergy 2009; 39(8):1152-9 (査読あり)
- 36) 檜澤伸之 アレルギー疾患の関連遺伝子とテーラーメイド医療. アレルギーの臨床 2009, 29(3): 16

- 37) 檜澤伸之 成人喘息の理想的コントロールとは. 日本医事新報 2009, No. 4444:70-71
- 38) 檜澤伸之 気腫病変と遺伝子多型. 分子呼吸器病, 2009, 14(1): 24-25
- 39) 森島祐子, 檜澤伸之 気管支喘息 サイトカインをターゲットにした新たな治療の可能性 炎症と免疫 2009, 17巻5号, 588-593

〔学会発表〕(計 35 件)

- 1) Masuko H, Kaneko Y, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Hirota T, Tamari M, Hizawa N A NRF2 polymorphism was associated with annual FEV1 decline in the Japanese population (ATS international conference, Denver 2011. 5. 13-18)
- 2) Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Isada A, Konno S, Nishimura M, Hizawa N Genotypes at CCL5 and TF promoter polymorphisms influence the phenotypic differences in adult asthma (ATS international conference, Denver 2011. 5. 13-18)
- 3) Iijima H, Masuko H, Kaneko Y, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Hizawa N Cluster analyses of IgE responsiveness identified environmental risk factors for asthma (ATS international conference, Denver 2011. 5. 13-18)
- 4) 金子美子, 増子裕典, 坂本透, 飯島弘晃, 内藤隆志, 谷田貝洋平, 檜澤伸之 CCL5-28C>G 遺伝子多型が健常成人一秒率に与える影響 日本アレルギー学会(品川 2011. 11. 11-13)
- 5) 檜澤伸之 気管支喘息表現型の多様性-遺伝子から病態まで- 遺伝子解析からわかる喘息分子病態の多様性 中高年発症喘息とCOPD との境界 日本アレルギー学会(品川 2011. 11. 11-13)
- 6) 檜澤伸之 喘息治療の現状と将来展望 喘息治療における個別化医療の重要性 日本アレルギー学会(品川 2011. 11. 11-13)
- 7) 檜澤伸之 多角的にみた喘息と COPD の類似点、相違点 遺伝因子から見た喘息と COPD の分子病態 オランダ仮説を検証する 日本アレルギー学会(品川 2011. 11. 11-13)
- 8) 増子裕典, 金子美子, 飯島弘晃, 内藤隆志, 坂本透, 広田朝光, 玉利真由美, 檜澤伸之 健常者における1秒量の経年変化とNrf2遺伝子多型の検討 日本アレルギー学会(品川 2011. 11. 11-13)
- 9) 檜澤伸之 気管支喘息の新たな治療戦略 LABA の特性からみる ICS/LABA 配合剤の特徴と可能性 日本呼吸器学会学術講演会(東京 2011. 4. 22-23)
- 10) 檜澤伸之 アレルギー疾患と遺伝子喘息におけるテーラーメイド医療. 第 28 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2010 年

2 月 18 日(福井)

- 11) 檜澤伸之 気管支喘息と遺伝子解析. 第 31 回生涯教育講演会(春期呼吸器セミナー) 2010 年 4 月 22 日(京都)
- 12) 檜澤伸之 喘息治療におけるテーラーメイド医療の重要性-特に遺伝子多型の視点から- 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会 2010 年 4 月 23 日(京都)
- 13) 檜澤伸之 気管支喘息と関連疾患 第 37 回日本アレルギー学会 専門医教育セミナー 2010 年 5 月 9 日(京都)
- 14) 檜澤伸之 遺伝子多型情報に基づく喘息治療 - $\beta 2$  刺激薬と  $\beta 2$  受容体遺伝子多型- 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2010 年 5 月 9 日(京都)
- 15) 檜澤伸之 環境とアレルギー -アレルギー増加の背景を考える- 第 64 回日本交通医学会総会 2010 年 6 月 12 日(札幌)
- 16) 檜澤伸之 気管支喘息と遺伝子解析 第 31 回生涯教育講演会(秋期呼吸器セミナー) 2010 年 10 月 30 日(広島)
- 17) 檜澤伸之 Gene-environment interaction の解明はどこまで進展したか 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010 年 11 月 26 日(東京)
- 18) 檜澤伸之 アレルゲン特異的 IgE 反応の多様性-喫煙が TSLP 遺伝子効果にもたらす影響- 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010 年 11 月 26 日(東京)
- 19) Masuko H, Sakamoto T, Ano S, Fujita J, Yageta Y, Yamadori T, Kikuchi N, Haraguchi N, Homma S, Kawaguchi M, Morishima Y, Ishii Y, Iijima H, Naito T, Hizawa N. Decreased pre-bronchodilator FEV1 as a potential risk factor for COPD (ATS international conference, New Orleans 2010. 5. 14-19)
- 20) Yageta Y, Kikuchi N, Haraguchi N, Masuko H, Ano S, Yamadori T, Morishima Y, Ishii Y, Kawaguchi A, Takeuchi K, Nagata K, Hizawa N Genetic ablation of Nrf2 exacerbates influenza virus-induced lung injury after cigarette smoke exposure in mice (ATS international conference, New Orleans 2010. 5. 14-19)
- 21) 増子裕典, 坂本透, 飯島弘晃, 内藤隆志, 檜澤伸之 一秒率正常者における%1 秒量の意義について. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009 年 6 月 4 日~6 日(岐阜)
- 22) 高橋歩, 今野哲, 檜澤伸之, 伊佐田朗, 服部健史, 清水薫子, 谷口奈津子, 西村正治 気管支喘息、アレルギー性鼻炎と血中 IgE 反応、末梢血好酸球数の関連 北海道上士幌町における検討. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009 年 6 月 4 日~6 日(岐阜)
- 23) 飯島弘晃, 藤倉雄二, 塩澤利博, 金本幸司, 石川博一, 増子裕典, 坂本透, 檜澤伸

之 気管支喘息発作入院症例の臨床的検討.  
第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会.  
2009 年 6 月 4 日～6 日 (岐阜)

24) 藤田純一, 川口未央, 國分二三男, 松倉聡, 森島祐子, 石井幸雄, 坂本透, 足立満, 檜澤伸之 IL-17F のシグナル伝達経路 MSK1-CREB の関与. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2009 年 6 月 4 日～6 日 (岐阜)

25) 服部健史, 今野哲, 檜澤伸之, 伊佐田朗, 高橋歩, Peisong G, Kathleen B, Shau-Ku H, 西村正治. 気管支喘息におけるマンノース受容体遺伝子多型の検討. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2009 年 6 月 4 日～6 日 (岐阜)

26) 檜澤伸之 ゲノム・ポストゲノムのテーラーメイド医療への応用 分子病態に基づく喘息診療. 病態から治療まで. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009 年 6 月 4 日～6 日 (岐阜)

27) 森島祐子, 野村明広, 石井幸雄, 本間晋介, 菊池教大, 原口典博, 山鳥忠宏, 川口未央, 坂本透, 檜澤伸之 気道上皮細胞に対する CysLT1 受容体拮抗薬の影響 喘息患者誘発痰を用いた培養系での検討第 49 回日本呼吸器学会 2009 年 6 月 12 日～14 日 (東京)

28) 増子裕典, 本間晋介, 山鳥忠宏, 菊池教大, 原口典博, 川口未央, 森島祐子, 石井幸雄, 坂本透, 檜澤伸之 COPD と PDE4D 遺伝子多型の関連 IL13 遺伝子多型とのハプロタイプ解析 第 49 回日本呼吸器学会 2009 年 6 月 12 日～14 日 (東京)

29) 藤田純一, 川口未央, 國分二三男, 松倉聡, 森島祐子, 石井幸雄, 坂本透, 足立満, 檜澤伸之 IL-17F の新たなシグナル伝達経路:MSK1-CREB. 第 49 回日本呼吸器学会 2009 年 6 月 12 日～14 日 (東京)

30) 檜澤伸之 喘息治療に残された課題は? 遺伝子多型とテーラーメイド医療. 第 49 回日本呼吸器学会 2009 年 6 月 12 日～14 日 (東京)

31) 檜澤伸之 重症難治性喘息における最近の進歩 疫学と遺伝的素因、環境要因 第 49 回日本呼吸器学会 2009 年 6 月 12 日～14 日 (東京)

32) 飯島弘晃, 宮崎邦彦, 清水圭, 金本幸司, 石川博一, 増子裕典, 坂本透, 檜澤伸之 外来で吸入ステロイド (ICS) 療法を行っている気管支喘息患者の検討. 第 59 回日本アレルギー学会 2009 年 10 月 29 日～31 日 (秋田)

33) 藤田純一, 川口未央, 國分二三男, 松倉聡, 森島裕子, 石井幸雄, 坂本透, 足立満, 檜澤伸之 気道上皮細胞からの IL-33 による IL-17F の産生. 第 59 回日本アレルギー学会 2009 年 10 月 29 日～31 日 (秋田)

34) 森島祐子, 石井幸雄, 川口未央, 坂本

透, 檜澤伸之 気道におけるムチン合成に対するモンテルカストの影響 喘息患者誘発痰を用いた培養系での検討. 第 59 回日本アレルギー学会 2009 年 10 月 29 日～31 日 (秋田)

35) 檜澤伸之 アレルギー病態解析のジェノミクスとサイトミクス ジェノミクス 総論 第 59 回日本アレルギー学会 2009 年 10 月 29 日～31 日 (秋田)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

檜澤 伸之 (HIZAWA NOBUYUKI)  
筑波大学・医学医療系・教授  
研究者番号: 00301896

### (2) 研究分担者

坂本 透 (SAKAMOTO TOHRU)  
筑波大学・医学医療系・准教授  
研究者番号: 50282356

野口 恵美子 (NOGUCHI EMIKO)  
筑波大学・医学医療系・准教授  
研究者番号: 40344882

### (3) 連携研究者

玉利 真由美 (TAMARI MAYUMI)  
独立行政法人理化学研究所・ゲノム医科学  
研究センター・チームリーダー  
研究者番号: 00217184